



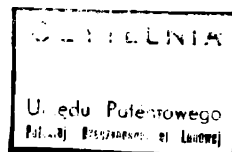
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.04.76 (P. 188537)

Pierwszeństwo: 07.04.75 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 28.03.77

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1980



Int. Cl.² C07H 17/08

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 9-alkiloaminoerytromycyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 9-alkiloaminoerytromycyn oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym E oznacza grupę erytromycylową o wzorze 4, R₁ oznacza atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksyalcilową o 1—3 atomach węgla w grupie alkilenowej i 1—5 atomach węgla w części alkoksylowej, grupę fenyłową, benzylową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę fenyłową, R₃ oznacza alifatyczną grupę acyloksylową o 1—5 atomach węgla, grupę benzoilo-ksylową, prostą lub rozgałęzioną grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, wolną grupę aminową, grupę monoalkiloaminową o 1—5 atomach węgla, grupę dwualkiloaminową, zawierającą razem 2—8 atomów węgla, prostą lub rozgałęzioną grupę hydroksyalciloaminową o 1—4 atomach węgla, prostą lub rozgałęzioną grupę dwu-/hydroksyalcilo-/aminową, zawierającą razem 2—8 atomów węgla, grupę fenyloalkiloaminową o 1 lub 2 atomach węgla w części alkilenowej, grupę fenyloaminową ewentualnie podstawioną w pierścieniu fenyłowym jednym lub kilkoma atomami chlorowca, jedną lub kilkoma grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—3 atomach węgla lub grupami hydroksylowymi, ewentualnie podstawioną grupą fenyłową alifatycz-

2

na grupę acyloaminową o 1—5 atomach węgla, grupę benzoiloaminową, w której pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawiony grupą metoksylo-
5 wą, atomem chlorowca lub grupą karboksylową, grupę p-tolilosulfaminową lub podstawioną grupą
alkilową o 1—3 atomach węgla N'-dwupodstawio-
ną grupę hydrazynową, przy czym grupy alkilowe
razem ze znajdującym się między nimi atomem
azotu mogą tworzyć również 5- lub 6-członowy
10 monocykliczny heterocykliczny pierścień ewentual-
nie zawierający atom tlenu lub siarki lub dalszy
atom azotu, ewentualnie podstawiony przy tym dal-
szym atomie azotu grupą alkilową o 1—5 atomach
węgla, oraz grupę hydroksylową, o ile n = 0, a n
15 oznacza liczbę 0 lub 1.

Wszystkie związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole wykazują wartościowe właściwości farmakolo-
giczne, w szczególności mają one silne działanie
przeciwbakteryjne.

20 Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się według wynalazku przez redukcyjną kondensację erytromycyloaminy o wzorze 2, w którym E ma
wyżej podane znaczenie, z aldehydem lub ketonem
o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R₂, R₃ i n
25 mają wyżej podane znaczenie. O ile R₃ oznacza
wolną lub monopodstawioną grupę aminową, grupę
tę zabezpiecza się łatwo odszczepialną grupą och-
ronną, taką jak, np. grupa trytylowa, karbobenzo-
ksylowa lub 2-nitrofenylosulfenyłowa. Po reakcji
30 grupy te odszczepia się.

Powstającą jako produkt pośredni azometynę o wzorze ogólnym 1a można albo najpierw wyodrębnić i następnie zredukować, albo można ją poddawać redukcji in situ, bez wyodrębniania.

Normalnie jednak kondensacja i redukcja zachodzą w mieszaninie reakcyjnej równocześnie.

Reakcję prowadzi się zwłaszcza w polarnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak np. metanol, etanol, dioksan, tetrahydrofuran, dwumetyloformamid, lub chlorek metylenu, w temperaturze od -25° do $+100^{\circ}\text{C}$. Zasadniczo można jednak reakcję prowadzić bez rozpuszczalnika. Jako środek redukujący stosuje się wodór w obecności drobno rozdzielonych metali, np. palladu, platyny lub niklu Raneya, pod ciśnieniem 1–150 atm albo wodorki metali, np. borowodorek litu, borowodorek sodu, cyjanoborowodorek litu lub alkoksylglinowodorek metalu alkalicznego.

Związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. Odpowiednimi kwasami są np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, octowy, cytrynowy, laurylosulfonowy, jabłkowy.

Stosowane jako produkty wyjściowe erytromycyloaminy o wzorze ogólnym 2 można wytworzyć przez katalityczne uwodornienie oksymu erytromycyny (E. H. Massey i inn. J. med. Chem. 17, 105–107 (1974)).

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 3 są znane z literatury lub można je syntetyzować analogicznie do znanych metod.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działają one przeciw bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym.

Najbliższymi pokrewnymi związkami związków otrzymywanych sposobem według wynalazku ich produkty wyjściowe w postaci erytromycyny i erytromycyloaminy. Należy podkreślić, że obie te substancje w porównaniu ze związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku wykazują, że przy minimalnym stężeniu hamującym 1,25 $\mu\text{g/ml}$ wobec *Staphylococcus aureus* SG 511 i 0,31 $\mu\text{g/ml}$ wobec *Streptococcus Avonson* jako gram-pozytywnych bakterii prawie tak samo silnie działają, jednakże przy minimalnym stężeniu hamującym $>80 \mu\text{g/ml}$ erytromycyny i 80 $\mu\text{g/ml}$ erytromycyloaminy przeciw *Escherichia Coli* ATCC 9637 i przy obydwóch substancjach o 80 $\mu\text{g/ml}$ przeciw *Pseudomonas Aeruginosa*, działają znacznie słabiej od substancji otrzymywanych sposobem według wynalazku, które wszystkie wykazują minimalne stężenie hamujące 10–40 $\mu\text{g/ml}$. Wszystkie substancje, jak również obie substancje porównawcze, są praktycznie nie-toksyczne, wykazują one wartości LD_{50} powyżej 1000 mg/kg. W związku z tym mało możliwe jest dokładne oznaczenie toksyczności.

Badania na czynność przeciwbakteryjną prowadzi się za pomocą testu dyfuzyjnego na agarze i testu szeregu rozcieńczeń w oparciu o dane Kleina w „Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis”, Springer-Verlag, 1957, str. 53–76 i 87–109.

Szczególnie dobrze działają przeciwbakteryjnie je-

szcze w stężeniach 0,3–5,0 $\mu\text{g/ml}$ przeciw *Staphylococcus aureus* SG 511 i *Streptococcus aronson* i w stężeniach 10–40 $\mu\text{g/ml}$ przeciw *Escherichia coli* np. następujące substancje:

- 5 N-/3-etyloaminopropyl-/erytromycyloamina, N-/3-benzylaminopropyl-/erytromycyloamina, N-[3-/2-hydroksypropylamino-/propyl-/erytromycyloamina,
- 10 N-[3-/bis-/2-hydroksypropylamino-/propyl-/erytromycyloamina, N-/3-formylaminopropyl-/erytromycyloamina, N-/2-hydroksyetyl-/erytromycyloamina, N-[3-/p-chloro-/benzylaminopropyl-/erytromycyloamina,
- 15 N-[3-/p-metoksy-/benzylaminopropyl-/erytromycyloamina, N-/2-aminoetyl-/erytromycyloamina, N-[1-/metylo-2-metoksy-/etyl-/erytromycyloamina, N-/2-tosylaminoetyl-/erytromycyloamina,
- 20 N-[1-/metoksymetylo-2-metoksy-/etyl-/erytromycyloamina, N-[2-/morfolinylamino-/etyl-/erytromycyloamina, N-[3-/bis-/4-benzylpiperidyl-/1-/metylamino-/propyl-/erytromycyloamina,
- 25 N-[2-/2'-etoksyetylamino-/etyl-/erytromycyloamina, N-[2-/karbometoksymetylamino-/etyl-/erytromycyloamina, N-[2-/pirydylo-2-amino-/etyl-/erytromycyloamina,
- 30 N-[2-/tiazolilo-2-amino-/etyl-/erytromycyloamina.

Ostra toksyczność, oznaczona na myszach, wynosi dla wszystkich poprzednio wymienionych związków przy stosowaniu doustnym i podskórnym przy LD_{50} powyżej 1 g/kg.

- 35 Związki o wzorze ogólnym 1 są związkami nowymi i swoją aktywnością wobec *Escherichia Coli* ATCC 9637 i *Pseudomonas Aeruginosa* wyraźnie przewyższają znane już uprzednio związki wyjściowe w postaci erytromycyny i erytromycyloaminy. Należy omówione badania wskazują wyraźnie na wyższość nowych związków wobec zarazków gram-ujemnych, przy czym działanie wobec zarazków gram-dodatnich było porównywalne z działaniem związków wyjściowych, jednak niektóre z nowych związków wykazują również wobec zarazków gram-dodatnich lepsze działanie.

Badania farmakologiczne

1. Oznaczenie działania przeciwbakteryjnego

- 40 W przeciwieństwie do erytromycyny i jej znanych dotychczas pochodnych, które w znacznej mierze działają przeciw zarazkom gram-pozytywnym, związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują oprócz częściowo lepszego działania wobec bakterii gram-pozytywnych, wyróżniające się działaniem przeciw bakteriom gram-ujemnym, np. przeciw *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. To znaczy, że nowe pochodne erytromycyny mogą być stosowane jako antybiotyki o szerokim spektrum.

- 60 W następujących tablicach podane są aktywności in vitro i tolerancja substancji otrzymywanych sposobem według wynalazku w przeciwstawieniu do erytromycyny i erytromycyloaminy. Ustalono przy tym minimalne stężenie inhibitora (MIC) w opi-

sanym szeregu rozcieńczeń. Znalezione wartości zawiera następująca tablica 1:

Tablica 1

MJC $\mu\text{g/ml}$				
Związek	Staph. aureus SG 511	Sc. aureus	E. Coli ATCC 9637	Ps. aeruginosa Hbg
Erytromycyna	1,25	1,25	80	80
Erytromycyloamina	1,25	1,31	80	80
N-[1-metoksymetylo-2-metoksy/-etylo]-erytromycyloamina (przykład II)	0,31	0,31	20	40
N-[3-/p-chloro/-benzyloaminopropyl]-erytromycyloamina	0,31	0,31	10	40
N-[3-/p-metoksybenzyloaminopropyl]-erytromycyloamina	0,31	0,08	5	40

2. Oznaczenie orientacyjnej toksyczności

Porównywane substancje podawano każdorazowo 10 myszom w dawkach 500 i 1000 mg podskórnie i obserwowano przypadki padnięcia zwierząt w ciągu 14 dni. Tablica 2 zawiera otrzymane dane.

Związki o wzorze ogólnym 1 można przerabiać w znany sposób w zwykłe stosowane preparaty farmaceutyczne takie, jak roztwory, czopki, tabletki. Dawka jednostkowa wynosi dla dorosłych przy stosowaniu doustnym 50–500 mg, korzystnie 100–250 mg, dawka dzienna wynosi 0,5–4 g, korzystnie 1–2 g.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek. Związki wyjściowe wytwarza się następująco:

A. N-2-nitroetylo/-erytromycyloamina

7,34 g erytromycyloaminy (0,01 mola) rozpuszcza się w 100 ml absolutnego etanolu i podczas chlodzięcia lodem wkrapla 750 mg (0,012 mola) nitroetyleny, rozpuszczonego w 20 ml etanolu. Miesza się przez 0,5 godziny w temperaturze 0°C i następnie usuwa rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość

Tablica 2

Substancja	W okresie obserwacji padło zwierząt	
	500 mg/kg podskórnie	1000 mg/kg podskórnie
Erytromycyna	0	0
Erytromycyloamina	0	0
N-[1-metoksymetylo-2-metoksy/-etylo]-erytromycyloamina	0	0
N-[3-/p-chloro/-benzyloaminopropyl]-erytromycyloamina	0	0
N-[3-/p-metoksybenzyloaminopropyl]-erytromycyloamina	0	0

Dla każdej substancji podawanej myszy podskórnie $LD_{50} > 1000 \text{ mg/kg}$.

przekryształizowuje się w małych porcjach z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego 1:3. Wydajność: 7,8 g (86%).

Temperatura topnienia: 120°C (rozkład).

$C_{39}H_{73}N_3O_{14}$

Wyliczono: C 57,97 H 9,11 N 5,20

znaleziono: 57,60 9,12 4,95

Analogicznie wytwarza się:

a). N-[1-metylo-2-nitro/-etylo]-erytromycyloaminę, z erytromycyloaminy i 1-nitropropenu. Rozkład w temperaturze 110–115°C,

b). N-2-nitro-propylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i 2-nitropropenu. Rozkład w temperaturze 120°C.

c). N-[2-nitro-1-fenilo/-etylo]-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i nitrostyrenu. Temperatura topnienia: 145–150°C,

B. N-2-aminoetylo/-erytromycyloamina

1 g N-2-nitroetylo/-erytromycyloaminy (0,0013 mola) uwodornia się w 50 ml etanolu przy ciśnieniu wodoru 3 atm w obecności 500 mg dwutlenku platyny jako katalizatora w bombie aż do zakończenia pobierania wodoru. Katalizator odsąca się i odparowuje do sucha. Požadany produkt otrzymuje się za pomocą chromatografii kolumnowej (tlenek glinu zasadowy, chloroform/metanol = 10:1) w postaci krystalicznej.

$R_f = 0,1$. Wydajność: 600 mg (60% wydajności teoretycznej).

Temperatura topnienia: 130–135°C (rozkład).

$C_{39}H_{75}N_3O_{12}$ (778,05)

Wyliczono: C 60,20 H 9,72 N 5,40

znaleziono: 60,20 9,77 5,08

W analogiczny sposób zsyntetyzowano z odpowiednich nitrozwiązków następujące substancje:

a). N-[2-amino-1-metylo/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 127–130°C (rozkład),

b). N-2-amino-propylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 135–140°C (rozkład),

c). N-[1-fenilo-2-amino/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 146–150°C (rozkład),

C. N-3-aminopropyl/-erytromycyloamina

1,58 g (0,002 mola) N-/2-cyanoetylo/-erytromycyloaminy rozpuszcza się w 200 ml metanoleowego roztworu amoniaku i uwodornia w obecności 1,0 g niklu Raneya w autoklawie, w temperaturze 90°C i ciśnieniu wodoru 100 atm przez 4 godziny.

Po odsączeniu katalizatora rozpuszczalnik usuwa się w próżni i pozostałość rozpuszcza w 50% kwasie octowym. Kompleksowo związany nikiel wytrąca się przez wprowadzenie siarkowodoru w buforowanym octanem sodowym roztworze, jako siarczek niklu. Siarczek ten odsąca się, przesączając doprowadza 2n ługiem sodowym do wartości pH = 7,3 i trzy razy ekstrahuje chlorkiem metylenu odrzucając ekstrakty.

Roztwór doprowadza się do wartości pH = 10 i znowu ekstrahuje się chlorkiem metylenu trzykrotnie. Fazy organiczne łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny eter/eter naftowy. Białe kryształy topnieją w temperaturze 120—125°C. Wydajność: 1,16 (73%) wydajności teoretycznej). $C_{40}H_{77}N_3O_{12}$ (792,09)

Wyliczono: C 60,65 H 9,80 N 5,31

znaleziono: 60,50 9,92 5,22

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

- a). N-/3-amino-2-metylo/-propylo/-erytromycyloaminę z N-/2-cyjanopropylo/-erytromycyloaminy i katalitycznie aktywowanego wodoru. Temperatura topnienia: 115—118°C,
- b). N-/3-amino-1-metylo/-propylo/-erytromycyloaminę z N-/2-cyano-1-metylo/-etylo/-erytromycyloaminy i katalitycznie aktywowanego wodoru, o temperaturze topnienia: 128—132°C,
- c). N-/3-amino-1-fenilo/-propylo/-erytromycyloaminę z N-/2-cyano-1-fenilo/-etylo/-erytromycyloaminy i katalitycznie aktywowanego wodoru. Temperatura topnienia: 135—140°C.

Przykład I. N-/1-metylo-2-metoksy/-etylo/-erytromycyloamina

Do roztworu 1,46 g erytromycyloaminy (0,002 mola) w 50 ml metanolu dodaje się 450 mg metoksyacetonu. Po 2 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej reagenty całkowicie przereagowują, wówczas oziębia się do temperatury 0°C i dodaje porcję nadmiar borowodoru sodowego, po czym roztwór miesza przez 2 godziny. Następnie odparowuje się do sucha, rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje 3 razy chlorkiem metylenu. Wyszuszone ekstrakty uwalnia się od rozpuszczalnika i stałą pozostałość przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Wydajność: 0,77 g (46%) wydajności teoretycznej),

Temperatura topnienia: >145°C (rozkład).

Wyliczono: C 61,01 H 9,76 N 3,47

znaleziono: 61,33 9,50 3,26

Przykład II. N-/2-hydroksypropylo/-erytromycyloamina

Mieszaninę 2,2 g erytromycyloaminy (0,003 mola) i 450 mg 2-hydroksypropionaldehydu (0,006 mola) w metanolu natychmiast po sporządzeniu zadaje się 1 g boraniamu sodowego podczas oziębiania lodem. Pozostawia się przez 2 godziny w temperaturze 0°C i poddaje obróbce z przykładu I. Za pomocą

chromatografii kolumnowej (tlenek glinu, zasadowy, chlorek metylenu/metanol = 13+1) otrzymuje się pożądaną produkt w postaci krystalicznej.

Wydajność: 450 mg (20% wydajności teoretycznej).

$C_{40}H_{76}N_2O_{13}$ (793,06) widmo masy $M^+ = 792$

Analogicznie wytwarza się następujące związki:

- a). N-/1-fenilo-2-hydroksy/-etylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i hydroksyacetonu.
- 10 Temperatura topnienia: 127—130°C,
- b). N-/1-metylo-2-fenilo-2-hydroksy/-etylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i 1-hydroksy-1-fenilo-2-propanu. Temperatura topnienia: 144—146°C,
- 15 c). N-/1-benzylo-2-hydroksy/-etylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i 1-fenilo-2-hydroksy-2-propanonu. Temperatura topnienia: 132—138°C,
- d). N-/2,3-dwuhydroksy-propylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i aldehydu gliceryny. Temperatura topnienia: 151—153°C,
- 20 e). N-/1-metylo-2-dwumetyloamino/-etylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i dwumetyloaminoacetonu. Rozkład w temperaturze powyżej 122°C,
- f). N-/1-metoksymetylo/-2-metoksy/-etylo/-erytromycynę z erytromycyloaminy i 1,3-dwumetoksyacetonu. Temperatura topnienia: 111°C,
- 25 g). N-/1-etoksymetylo-2-etoksy/-etylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i 1,3-dwuetoksyacetonu. Temperatura topnienia: 129—130°C,
- 30 h). N-/1-fenilo-2-metoksy/-etylo/-erytromycyloaminę z erytromycyloaminy i metoksyacetofenonu. Temperatura topnienia: powyżej 150°C (rozkład),
- i). N-/2-feniloaminoetylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 164°C (rozkład),
- 35 k). N-/2-/3,4,5-trójetoksyfeniloamino/-etylo/-erytromycyloaminę, rozkładającą się w temperaturze > 155°C,
- l). N-/2-metyloaminoetylo/-erytromycyloaminę, rozkładającą się w temperaturze: 128—131°C (rozkład),
- 40 m). N-/2-etyloaminoetylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 124—126°C (rozkład),
- n). N-/2-izopropyloaminoetylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 125—128°C (rozkład),
- 45 o). N-/2-butyloaminoetylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 123—127°C (rozkład),
- p). N-/2-pentyloaminoetylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 120—122°C (rozkład),
- 50 q). N-/2-/2'-hydroksyetyloamino/-etylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 129—131°C (rozkład),
- r). N-/2-/2'-dwumetyloaminoetyloamino/-etylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 127—132°C (rozkład),
- s). N-/2-/karbometoksymetyloamino/-etylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 131—134°C (rozkład),
- 55 t). N-/2-benzyloaminoetylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 120—130°C (rozkład),
- u). N-/2-/pirydylo-2-amino/-etylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 130—133°C (rozkład),
- 60 v). N-/2-/tiazolilo-2-amino/-etylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia 126—130°C (rozkład),
- w). N-/2-/fenilohydrazyno/-etylo/-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 135—139°C (rozkład),
- 65 x). N-/2-/N,N-metylofenilohydrazyno/-etylo/-erytro-

mycyloaminę o temperaturze topnienia: 132—136°C (rozkład),

y). N-[2-/hydrazono/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 139—142°C (rozkład),

z). N-[2-/merfolinyloamino/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 133—137°C (rozkład),

aa). N-[2-/metylopiperazyloamino/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 128—133°C (rozkład),

bb). N-[2-/piperidyloamino/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 135—137°C (rozkład),

cc). N-[2-/N,N-dwumetylohydrazyno/-etylo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 138°C (rozkład),

dd). N-[3-etyloaminopropilo]-erytromycyloaminę o temperaturze topnienia: 100—120°C (rozkład),

Przykład III. N-[2-/2'-etoksyetyloamino/-etylo]-erytromycyloamina

Do roztworu 1,64 g (0,002 mola) N-[3-/2'-etoksyetyloimino/-etylideno]-erytromycyloaminy w 50 ml metanolu dodaje się porcjami borowodorek sodowy tak długo, aż cienkowarstwowy chromatogram wykaze, że reakcja została całkowicie zakończona. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu siarczanem sodowym i odparowaniu oczyszcza się pożądaną produkt za pomocą chromatografii kolumnowej (tlenek glinu zasadowy, eluent: chlorek metylenu/metanol = 15:1). Wydajność: 0,92 g (56% wydajności teoretycznej).

Temperatura topnienia: 124—127°C (rozkład).

$C_{49}H_{83}N_2O_{12}$ (820,15)

Wyliczono: C 62,97 H 10,20 N 3,41

znaleziono: 63,06 10,27 3,29

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

a). N-[2-/2'-dwumetyloaminoetyloamino/-etylo]-erytromycyloaminę przez redukcję N-[2-/2'-dwumetyloaminoetyloimino/-etylideno]-erytromycyloaminy borowodorkiem sodowym. Temperatura topnienia: 127—132°C (rozkład).

b). N-[2-/karbometoksymetyloamino/-etylo]-erytromycyloaminę przez redukcję N-[2-/karbometoksymetyloimino/-etylideno]-erytromycyloaminy borowodorkiem sodowym. Temperatura topnienia: 131—134°C (rozkład),

c). N-[2-/pirydylo-2-amino/-etylo]-erytromycyloaminę przez redukcję N-[2-/pirydylo-2-imino/-etylideno]-erytromycyloaminy borowodorkiem sodowym. Temperatura topnienia: 130—133°C (rozkład),

d). N-[2-/tiazolilo-2-amino/-etylo]-erytromycyloaminę przez redukcję N-[2-/tiazolilo-2-imino/-etylideno]-erytromycyloaminy borowodorkiem sodowym. Temperatura topnienia: 126—130°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 9-alkiloaminoerytromycyn o wzorze ogólnym 1, w którym E oznacza

grupę erytromycylową o wzorze 4, R_1 oznacza atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksyalikilową o 1—3 atomach węgla w części alkilenowej i o 1—5 atomach węgla w reszcie alkoksylowej, grupę fenylową, benzylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę fenylową, R_3 oznacza alifatyczną grupę acyloksylową o 1—5 atomach węgla, grupę benzoiloksylową, prostą lub rozgałęzioną grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, wolną grupę aminową, grupę monoalkiloaminową o 1—5 atomach węgla, grupę dwualkiloaminową łącznie o 2—8 atomach węgla, prostą lub rozgałęzioną grupę hydroksyalikiloaminową o 1—4 atomach węgla, prostą lub rozgałęzioną grupę dwu-/hydroksyalikilo/-aminową łącznie o 2—8 atomach węgla, grupę fenylalkiloaminową o 1 lub 2 atomach węgla w grupie alkilenowej, grupę fenylloaminową ewentualnie podstawioną w pierścieniu fenylowym jednym lub kilkoma atomami chlorowca, jedną lub kilkoma grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—3 atomach węgla lub grupami hydroksylowymi, ewentualnie podstawioną grupą fenylową alifatyczną grupę acyloaminową o 1—5 atomach węgla, grupę benzoilaminową, w której pierścień fenylowy jest ewentualnie podstawiony grupą metoksyową, atomem chlorowca lub grupą karboksylową, grupę p-tolilosulfonaminową lub grupą alkilową o 1—3 atomach węgla N' -dwupodstawioną grupę hydrazynową, przy czym grupy alkilowe razem ze znajdującym się między nimi atomem azotu mogą również tworzyć 5- lub 6-członowy monocykliczny, heterocykliczny pierścień, ewentualnie zawierający atom tlenu lub siarki lub dalszy atom azotu i ewentualnie podstawiony przy tym dalszym atomie azotu przez grupę alkilową o 1—5 atomach węgla i n oznacza liczbę 0 lub 1, oraz grupę hydroksylową, o ile $n = 0$ oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że erytromycyloaminę o wzorze 2, w którym E ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się redukcyjnie z aldehydem lub ketonem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie, w polarnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -25° do $+100^\circ\text{C}$, przy czym o ile R_3 oznacza wolną lub monopodstawioną grupę aminową, grupę tę chroni się podczas reakcji i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza jego sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w polarnym organicznym rozpuszczalniku w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że powstającą w kondensacji jako produkt pośredni azometynę o wzorze ogólnym 1a wyodrębnia się i następnie redukuje.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku za pomocą katalitycznie aktywowanego wodo-

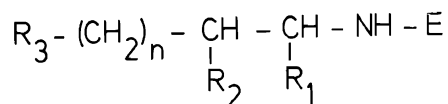
tu w temperaturze 0°—100°C przy ciśnieniu 1—150 atm.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad, platynę lub nikiel Raneya.

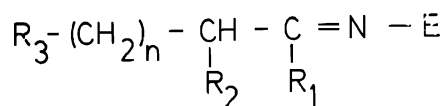
6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że

redukcję wodorkami metalu prowadzi się w temperaturze od —25° do +30°C.

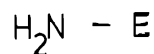
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako wodorki metali stosuje się borowodorek litu, borowodorek sodu, cyjanowodorek litu lub alkoksyglinowodorek metalu alkalicznego.



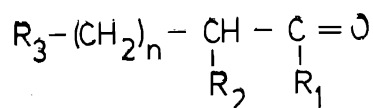
WZÓR 1



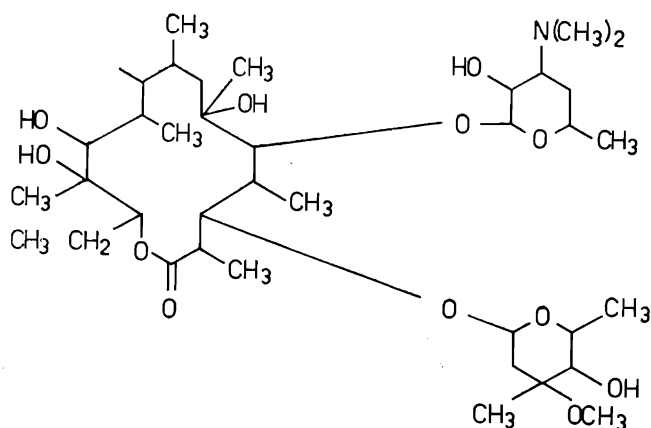
WZÓR 1a



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4